

(19) KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

KOREAN PATENT ABSTRACTS

(11)Publication number: 1020040104020 A
(43)Date of publication of application: 10.12.2004

(21)Application number: 1020030035382
(22)Date of filing: 02.06.2003

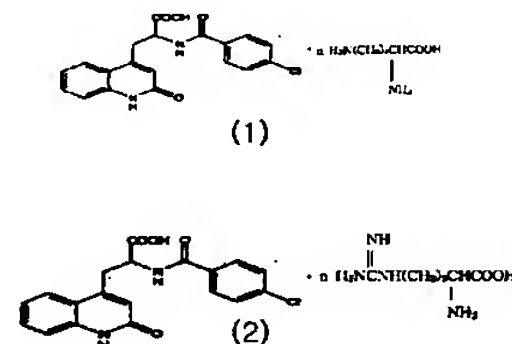
(71)Applicant: JIN YANG PHARM. CO., LTD.
(72)Inventor: KIM, UK
NOH, JAE IL

(51)Int. Cl. C07D 215 /227

(54) REBAMIPIDE LYSINATE AND REBAMIPIDE ARGININATE AND PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING THE SAME AS ACTIVE SUBSTANCE

(57) Abstract:

PURPOSE: Rebamipide lysinate and rebamipide arginate and a pharmaceutical preparation containing the same as active substance are provided, which rebamipide lysinate and rebamipide arginate have improved solubility in solvent and reactivity, so that it can be useful for treatment of gastric ulcer, acute gastritis and chronic gastritis. CONSTITUTION: The rebamipide lysinate represented by formula (1) and rebamipide arginate represented by formula (2) are provided, wherein n is an integer from 1 to 5, wherein the rebamipide lysinate of formula (1) and rebamipide arginate of formula (2) are prepared by reacting rebamipide with L-lysine and L-arginine in an equivalent ratio of 1:1 to 1:5. The pharmaceutical preparation contains the rebamipide lysinate of formula (1) and rebamipide arginate of formula (2) as active substance.



copyright KIPO 2005

Legal Status

Date of request for an examination (20030602)
Notification date of refusal decision (00000000)
Final disposal of an application (rejection)
Date of final disposal of an application (20050630)
Patent registration number ()
Date of registration (00000000)
Number of opposition against the grant of a patent ()
Date of opposition against the grant of a patent (00000000)
Number of trial against decision to refuse ()
Date of requesting trial against decision to refuse ()

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.⁷
C07D 215/227

(11) 공개번호 10-2004-0104020
(43) 공개일자 2004년12월10일

(21) 출원번호 10-2003-0035382
(22) 출원일자 2003년06월02일

(71) 출원인 진양제약주식회사
서울특별시 서초구 서초3동 1532-9

(72) 발명자 노재일
경기 광명시 광명1동 19-7

김옥
경기 안산시 선부3동 1115-18 202호

(74) 대리인 박사룡

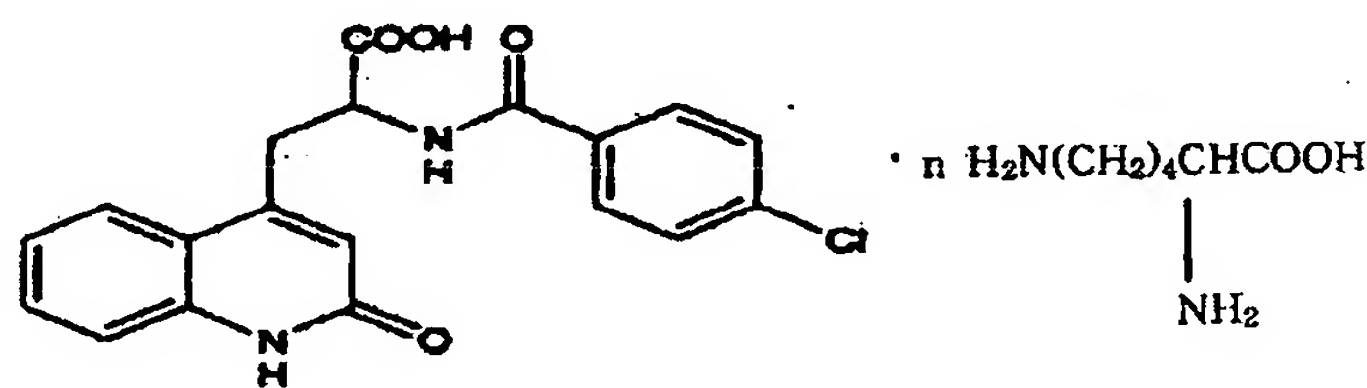
심사청구 : 있음

(54) 신규 레바미피드 리지네이트와 레바미피드 아르기니네이트 및 이 신규 레바미피드 리지네이트와 레바미피드 아르기니네이트를 유효성분으로 함유하는 약학적 제제

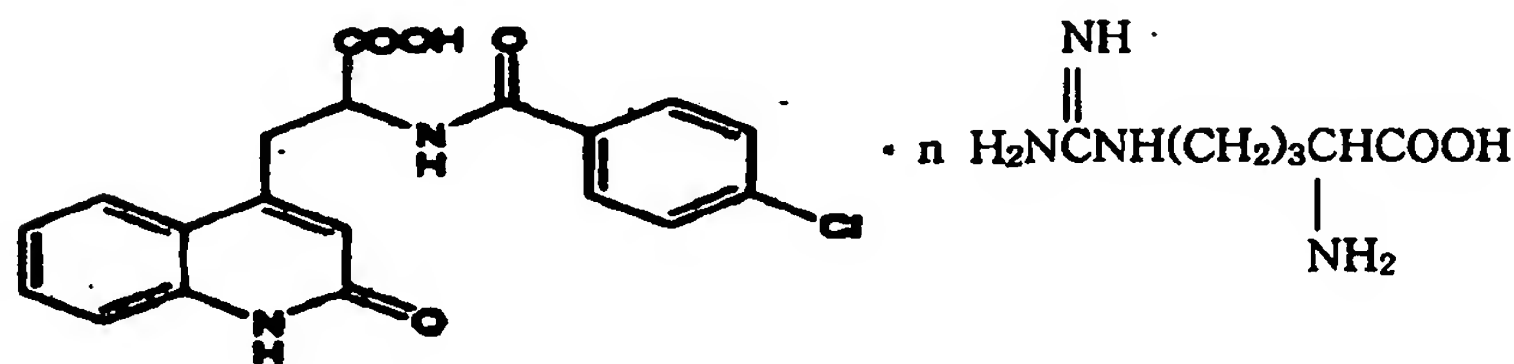
요약

본 발명은 위궤양, 급성위염, 만성위염에 사용하며 디메틸포름아미드에는 잘 녹으나 메탄올 또는 에탄올에 매우 녹기 어려우며, 물 또는 에테르에 거의 녹지 않는 난용성 물질인 레바미피드에 L-리진 및 L-아르기닌을 반응시켜 용해도를 향상시킨 신규의 레바미피드 리지네이트와 레바미피드 아르기니네이트 및 이 신규의 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 제제에 관한 것이다.

화학식 1



화학식 2



상기식에서 n은 1 내지 5의 정수이다.

대표도

도 3

색인어

레바미피드, L-리진, L-아르기닌, 레바미피드리지네이트, 레바미피드아르기니네이트, 난용성, 용해도

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 레바미피드 IR 스펙트럼,

도 2는 L-리진의 IR 스펙트럼,

도 3은 레바미피드 리지네이트의 IR 스펙트럼,

도 4는 레바미피드의 HPLC 스펙트럼,

도 5는 레바미피드 리지네이트의 HPLC 스펙트럼,

도 6은 L-아르기닌의 IR 스펙트럼

도 7은 레바미피드 아르기니네이트의 IR 스펙트럼,

도 8은 레바미피드 아르기니네이트의 HPLC 스펙트럼이다.

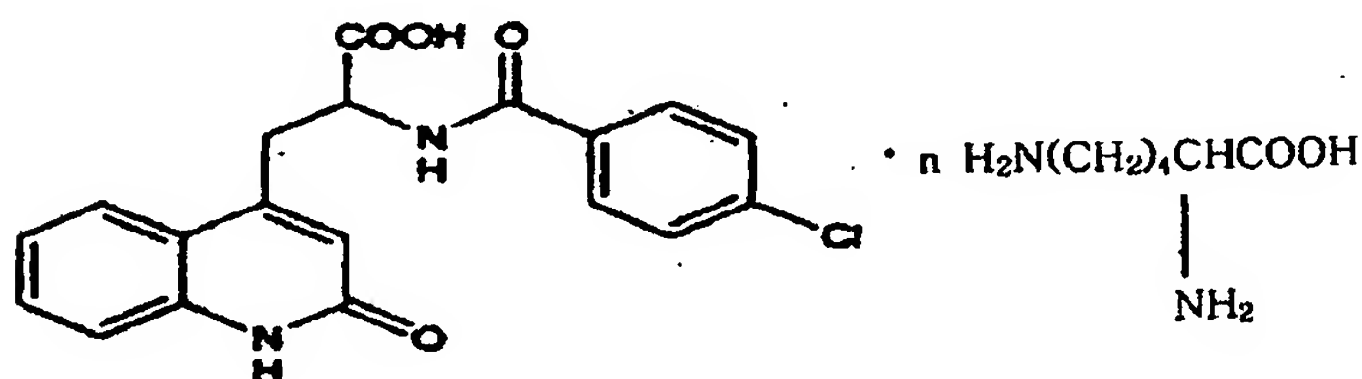
발명의 상세한 설명

발명의 목적

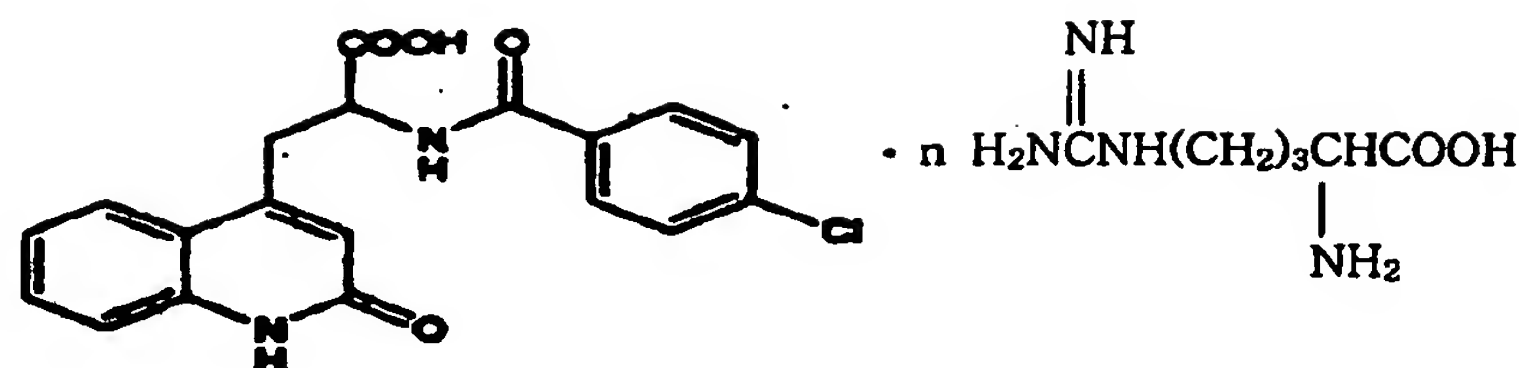
발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 위궤양, 급성위염, 만성위염 치료에 사용하는 rebamipide의 물성이 난용성으로 인체에 투여시 빠른 약효를 기대하기 어려운 점을 개선하고자 rebamipide에 L-리진 및 L-아르기닌을 반응시켜 하기 화학식 1, 2로 표시되는 레바미피드 리지네이트와 레바미피드 아르기니네이트 및 이 염을 유효성분으로 함유하는 약학적 제제에 관한 것이다.

화학식 1



화학식 2



상기식에서 n은 1 내지 5의 정수이다.

약물이 치료효과를 나타내기 위해서는 먼저 수용액의 형태이어야 하며 적절한 수용성 용해도를 가져야 한다. 비교적 녹지 않는 화합물은 불완전하며 불규칙적인 흡수를 나타내므로 효율적인 치료 효과를 기대하기가 어려우며 난용성 약물의 경우 종종 불완전한 흡수를 나타낸다.

특히 위장관에서의 용해도가 낮은 약물의 경우 그 약물을 위해 특별히 고안된 제형을 제외하고는 흡수 불량 현상이 자주 나타난다.

또한 약물의 용해도는 약물의 흡수에 영향을 주는 여러 인자중의 하나로 생체에서 수용성 용매에서 약물의 용해는 전신흡수의 중요한 전 단계이다. 수용성이 좋지 않은 약물은 위장관내에서 봉해된 고형약제로부터 용해되는 속도가 흔히 전신흡수 속도를 조절하게 된다. 따라서 용해시험에 따라 약물의 생체이용율에 영향을 주는 제형의 결정 요인들을 예측하게 된다.

약물의 낮은 용해도를 증가시키는 효과적인 방법은 먼저 약물의 화학적 구조 특성에 근거하여 용해하기 쉬운 유도체인 염이나 에스테르 등 화학적 변화를 가하는 방법이다.

액상 제제의 형태로 투여하고자 할 경우 약물의 용해도를 높이기 위해서 용매의 pH를 조절할 수도 있으나 약산성이거나 약염기성 약물의 경우 생리적 pH범위를 벗어나거나 약물의 안정성을 저해할 수 있으며 따라서 많은 약물에 있어서 pH 조절은 용해도를 높이기 위한 효과적인 방법은 아니다.

레바미피드는 위점막 프로스타글란딘의 증가작용, 위점막 보호작용, 위점액 증가작용 등을 지니고 있는 위염, 위궤양의 치료제로서 디메틸포름아미드에는 잘 녹으나 메탄올 또는 에탄올에 매우 녹기 어려우며, 특히 물에도 거의 녹지 않는 난용성 물질이다.

이러한 물성을 지닌 레바미피드와 아미노산과의 화학적 반응을 통해 용해도를 높이고 이에 따른 약물 흡수의 향상을 기대하는 연구를 수행하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 위점막 프로스타글란딘의 증가작용, 위점막 보호작용, 위점액 증가작용 등을 지니고 있는 위염, 위궤양의 치료제인 레바미피드의 낮은 용해도를 향상시키기 위해 아미노산과의 반응을 통해 용해도를 높인 화학식 1 및 2로 표시되는 신규의 레바미피드 리지네이트와 레바미피드 아르기니네이트 및 이 염을유효성분으로 함유하는 제제를 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명에서는 위염, 위궤양 치료제인 레바미피드를 L-리진 및 L-아르기닌과의 반응을 통해 용해도를 현저히 향상시킨 신규 레바미피드 리지네이트와 레바미피드 아르기니네이트를 합성하였다.

다음 실험은 본 발명의 제조 및 이화학적 성질의 분석, 수용액에서의 용해도 확인, 용출시험 등의 단계로 수행하였다.

실시예 1 : 레바미피드 리지네이트의 제조 I (반응비 = 1 : 1, 반응온도 : 50 ℃)

레바미피드 3.708g을 디메틸포름아미드 200 mL에 용해시킨 후 50℃에서 교반하면서 물 15 mL에 용해한 L-리진 1.462g을 약 10분 동안 점적한 후 50℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 감압증발기(rotary evaporator)를 사용하여 감압 증발 농축하여 레바미피드 리지네이트 5.135g을 얻었다.

(수득율 : 99.0 %)

IR (KBr, cm^{-1}) : 레바미피드에서 나타났던 1725부근의 C=O기의 소실 확인

실시예 2 : 레바미피드 리지네이트의 제조 II(반응비 = 1 : 1, 반응온도 : 70 ℃)

레바미피드 7.420g을 디메틸포름아미드 400 mL에 용해시킨 후 70℃에서 교반하면서 물 15 mL에 용해한 L-리진 2.926g을 약 10분 동안 점적한 후 70℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 감압증발기(rotary evaporator)를 사용하여 감압 증발 농축하여 레바미피드 리지네이트 10.238g을 얻었다.

(수득율 : 99.0 %)

IR (KBr, cm^{-1}) : 레바미피드에서 나타났던 1725부근의 C=O기의 소실 확인

실시예 3 : 레바미피드 리지네이트의 제조 III(반응비 = 1 : 2, 반응온도 : 70 ℃)

레바미피드 3.712g을 디메틸포름아미드 400 mL에 용해시킨 후 70℃에서 교반하면서 물 15 mL에 용해한 L-리진 2.925g을 약 10분 동안 점적한 후 70℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 감압증발기(rotary evaporator)를 사용하여 감압 증발 농축하여 레바미피드 리지네이트 7.628g을 얻었다.

(수득율 : 98.4 %)

IR (KBr, cm^{-1}) : 레바미피드에서 나타났던 1725부근의 C=O기의 소실 확인

실시예 4 : 레바미피드 아르기니네이트의 제조(반응비 = 1 : 2, 반응온도 : 70 ℃)

레바미피드 1.855g을 디메틸포름아미드 200 mL에 용해시킨 후 70℃에서 교반하면서 물 15 mL에 용해한 L-아르기닌 1.743g을 약 10분 동안 점적한 후 70℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후 감압증발기(rotary evaporator)를 사용하여 감압 증발 농축하여 레바미피드 아르기니네이트 4.013g을 얻었다. (수득율 : 98.1 %)

IR (KBr, cm^{-1}) : 레바미피드에서 나타났던 1725부근의 C=O기의 소실 확인

반응의 결과를 확인하기 위해 시행한 UV, IR, HPLC 분석 기기의 스펙트럼 결과를 상세히 비교 설명하면 다음과 같다.

출발물질인 레바미피드와 반응물인 레바미피드 리지네이트 및 레바미피드 아르기니네이트를 메탄올에 녹여 각각 UV(Ultraviolet) 스펙트럼을 측정할 때 레바미피드와 마찬가지로 레바미피드 리지네이트 및 레바미피드 아르기니네이트의 경우 모두 227.7 ~ 229.7nm(기준 : 228 ~ 232nm)와 325.8 ~ 327.2nm(기준 : 327 ~ 331nm)에서 흡수극대를 나타내었으며 따라서 이들 물질은 반응 과정 중 레바미피드의 모핵이 분해되지 않았음을 확인할 수 있었다.

IR(Infrared) 스펙트럼의 관능기(functional group) 분석 결과, 레바미피드에서는 카르복실기 특유의 신축 진동 흡수대(C=O)가 1725 cm^{-1} 에서 나타나는데 비해 반응시킨 레바미피드 리지네이트 및 레바미피드 아르기니네이트에서는 카르복실기의 흡수대(C=O)가 소실되었다.

또한 일반적으로 아미노산의 IR 스펙트럼상에서의 관능기 분석의 경우 3300 ~ 2600 cm^{-1} 에서 나타나는 N-H stretch(broad)와 이 범위보다 조금 왼쪽으로 나타나는 NH_3^+ (asymmetric/symmetric) bend, 1600 cm^{-1} 과 1400 cm^{-1} 부근에서 강하게 나타나는 COO^- (asymmetric/symmetric) stretch bend 가 나타나는데 레바미피드 리지네이트에서는 아미노산에서 볼 수 있는 1400 cm^{-1} 부근의 COO^- bend 가 약하게 나타났으며 레바미피드 아르기니네이트에서도 약하게 나타남을 알 수 있었다. 따라서 레바미피드의 carboxyl기 위치에 리진 및 아르기닌이 반응하였음을 확인할 수 있었다.

반응물의 용해도를 확인하기 위한 또 다른 방법으로 HPLC(High performance liquid chromatography)를 시행하였으며 그 조건은 다음과 같다. 칼럼(Column)은 Waters사의 μ Bondapak C18 125 Å(4.6 × 150mm), 이동상(mobile phase)으로 사용한 용매는 물, 아세트니트릴, 빙초산 혼합액(70 : 30 : 1), 유속은 1.0mL/min., 검출 파장은 254nm이

었다. 시험 결과 각각의 유지 시간(retention time)은 레바미피드와 레바미피드 리지네이트 및 레바미피드와 레바미피드 아르기니네이트 각각 동일한 유지시간대에서 단일 피크를 나타내었다.

실험예 1 : 용해도 시험 (흡광도 측정법) - 레바미피드 리지네이트

레바미피드 1g 및 레바미피드 리지네이트 10mg을 취하여 100 mL용량 플라스크에 넣고 물로 표선을 채운 후 초음파추출기로 20분간 추출한 후 여과하고 여액을 가지고 흡광도 측정법에 따라 측정한다. (측정파장 : 229nm 부근) 그 결과를 표 1에 나타내었다.

[표 1]

레바미피드와 레바미피드 리지네이트의 용해도 비교 (흡광도 측정법)

검체	흡광도	용해도비 (배)	용해도비 (배) (as 레바미피드)
레바미피드	0.6650		
레바미피드리지네이트 I	1.4205	214	298
레바미피드리지네이트 II	1.5510	233	325
레바미피드리지네이트 III	1.6921	254	354

실험예 2 : 용해도 시험 (HPLC 스펙트럼 측정) - 레바미피드 리지네이트

레바미피드 200mg 및 레바미피드 리지네이트 10mg을 취하여 100 mL용량 플라스크에 넣고 물로 표선을 채운 후 초음파추출기로 20분간 추출한 후 여과하고 여액을 가지고 상기 HPLC 분석법 조건에 따라 액체크로마토그래프법에 따라 시험하였으며 그 결과를 표 2에 나타내었다.

[표 2]

레바미피드와 레바미피드리지네이트의 용해도 비교 (HPLC 측정법)

검체	피크면적 (3회평균)	용해도비 (배)	용해도비 (배) (as 레바미피드)
레바미피드	76652		
레바미피드리지네이트 I	1494904	376	524
레바미피드리지네이트 II	1823126	446	622
레바미피드리지네이트 III	2070228	506	705

실험예 1과 2에서의 용해도비가 약 2배로 나타난 것은 감도의 차이로 여겨진다.

실험예 3 : 용해도 시험 (흡광도 측정법) - 레바미피드 아르기니네이트

레바미피드 0.5g 및 레바미피드 아르기니네이트 0.5g을 취하여 100 mL용량 플라스크에 넣고 물로 표선을 채운 후 초음파추출기로 20분간 추출한 후 여과하고 레바미피드 아르기니네이트 여액 1 mL를 취하여 100 mL용량 플라스크에 옮긴 후 물로 표선을 채우고 두가지 액을 흡광도 측정법에 따라 측정한다. (측정파장 : 229nm 부근) 그 결과를 표 3에 나타내었다.

[표 3]

레바미피드와 레바미피드 아르기니네이트의 용해도 비교 (흡광도 측정법)

검체	흡광도	용해도비 (배)	용해도비 (배) (as 레바미피드)
레바미피드	0.3574		
레바미피드아르 기니네이트	0.8713	243	357

실험예 4 : 용해도 시험 (HPLC 스펙트럼 측정) - 레바미피드 아르기니네이트

레바미피드 및 레바미피드 아르기니네이트 각각 약 100mg을 취하여 100 mL용량 플라스크에 넣고 물로 표선을 채운 후 초음파추출기로 20분간 추출한 후 여과하고 레바미피드 아르기니네이트 여액 1 mL를 100 mL 용량플라스크에 옮긴 후 물로 표선을 채우고 두가지 액을 상기 HPLC 분석법 조건에 따라 액체크로마토그래프법에 따라 시험하였으며 그 결과를 표 4에 나타내었다.

[표 4]

레바미피드와 레바미피드아르기니네이트의 용해도·비교 (HPLC 측정법)

검체	피크면적 (3회평균)	용해도비 (배)	용해도비 (배) (as 레바미피드)
레바미피드	49731		
레바미피드아르 기니네이트	102367	207	304

실험예 5 : 용출 시험 (흡광도 측정법)

레바미피드와 레바미피드 리지네이트 및 레바미피드 아르기니네이트를 각각 경질캡셀에 동일량을 충전하여 물 900 mL에서 비교용출을 실시하여 1시간 후의 용출액을 취하여 여과하고 326nm에서 흡광도를 측정하였으며 그 결과를 표 5에 나타내었다.

시험방법 : 대한약전 용출시험법 제 2법

온도 : 37℃ ± 1℃ 회전수 : 100 rpm

표준액 조제 : 레바미피드 10.7mg을 취하여 200mL 용량 플라스크에 넣은 후 디메틸포름아미드 10 mL를 넣어 용해하고 물로 표선을 채운다. 이 액 10 mL를 취하여 20 mL용량 플라스크에 옮긴 후 물로 표선을 채운 후 흡광도 측정법에 따라 측정한다. (표준액의 흡광도 : 0.4150)

레바미피드의 분자량 : 370.8

레바미피드리지네이트의 분자량 : 516.9

레바미피드아르기니네이트의 분자량 : 545

[표 5]

레바미피드와 레바미피드리지네이트 및 레바미피드아르기니네이트의

용출률 비교 (흡광도 측정법)

검체	흡광도 (3회 평균)	채취량 (mg, as rebamipide)	용출률 (%)	용출비 (배)
레바미피드 충전캡셀	0.1134	128.7	5.11	
레바미피드리지네이 트 I 충전캡셀	1.0853	95.2	66.1	12.9
레바미피드리지네이 트 II 충전캡셀	1.0868	97.1	64.9	12.7
레바미피드리지네이 트 III 충전캡셀	1.3521	91.8	85.4	16.7
레바미피드아르기니 네이트 충전캡셀	1.6339	113.4	83.6	16.4

본 발명에서 발명자는 레바미피드(Rebamipide)로부터 리진(L-Lysine)과의 반응비율 각각 1 : 1(반응온도 : 50℃), 1 : 1(반응온도 : 70℃), 1 : 2(반응온도 : 70℃)로 반응시켜 레바미피드 리지네이트(Rebamipide lysinate)를, 또한 레바미피드(Rebamipide)로부터 아르기닌(L-Arginine)과의 반응비율 1 : 2(반응온도 : 70℃)로 반응시켜 레바미피드 아르기니네이트(Rebamipide argininate)를 합성하였으며 그 수율은 각각 99%, 99%, 98.4 % 및 98.1%이었다. 용해도 시험에서 확인되는 바와 같이 레바미피드 리지네이트에서 리진을 당량보다 더 함유하는 것이 용해도 및 용출율이 더 높은 것을 알 수 있다.

합성된 물질은 UV, IR 및 HPLC 등을 이용하여 확인하였으며, 물에 대한 용해도 시험을 통해 원물질인 레바미피드보다 레바미피드 리지네이트 및 레바미피드 아르기니네이트의 용해도가 현저히 증가하였으며 레바미피드와 레바미피드 리지네이트 및 레바미피드 아르기니네이트를 각각 경질캡셀에 충전한 후 용출액으로 물 900 mL를 사용한 용출 시험에서 1시간의 비교용출시험 결과 레바미피드 리지네이트 및 레바미피드 아르기니네이트의 용출률이 레바미피드보다 월등히 향상됨을 확인하였다.

본 발명의 화합물들은, 약제학적으로 통상 허용되는 부형제나 보조제를 혼합하고 통상의 약제학적 방법을 이용하여 경구투여 또는 근육 또는 정맥주사 할 수 있는 약제학적 제제로 제제화함으로써 의약품으로 사용될 수 있다.

제조예 1 : 정제의 제조

레바미피드 리지네이트 139 mg

(레바미피드로서 100 mg)

[또는 레바미피드아르기니네이트 147 mg

(레바미피드로서 100 mg)]

유당 10 mg

카르복시메칠셀룰로오스칼슘 35 mg

포비돈 18 mg

전분글리콜산나트륨 12 mg

스테아린산마그네슘 3 mg

히드록시프로필메칠셀룰로오스 2910 5 mg

폴리에틸렌글리콜 6000 1 mg

산화티탄 1 mg

탈크 1.5 mg

모노올레인산소르비탄 0.5 mg

상기의 성분을 혼합하고 통상의 정제의 제조방법에 따라 제조한다.

제조예 2 : 캡슐제의 제조

레바미피드리지네이트 139 mg

(레바미피드로서 100 mg)

[또는 레바미피드아르기니네이트 147 mg

(레바미피드로서 100 mg)]

유당 20 mg

전분 19 mg

탈크 1 mg

스테아린산 마그네슘 적 량

상기의 성분을 혼합하고 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라서 젤라틴 캡슐에 충전하여 제조한다.

제조예 3 : 시럽제의 제조

레바미피드리지네이트 0.139 g

(레바미피드로서 100 mg)

[또는 레바미피드아르기니네이트 0.147 g

(레바미피드로서 100 mg)]

전분글리콜산나트륨 0.7 g

히드록시프로필메칠셀룰로오스 2910 1.6 g

잔탄검 0.15 g

D-만니톨 25 g

정제백당 71 g

구연산 0.15 g

구연산나트륨 0.25 g

상기의 성분을 혼합하고 통상의 시럽제 제조방법에 따라서 제조한다.

제조예 4 : 주사제의 제조

레바미피드리지네이트 139 mg

(레바미피드로서 100 mg)

[또는 레바미피드아르기니네이트 147 mg

(레바미피드로서 100 mg)]

D-소르비톨 25 mg

인산일수소나트륨 3 mg

주사용수 적 량

상기의 성분을 혼합하고 통상의 주사제의 제조방법에 따라서 제조한다.

발명의 효과

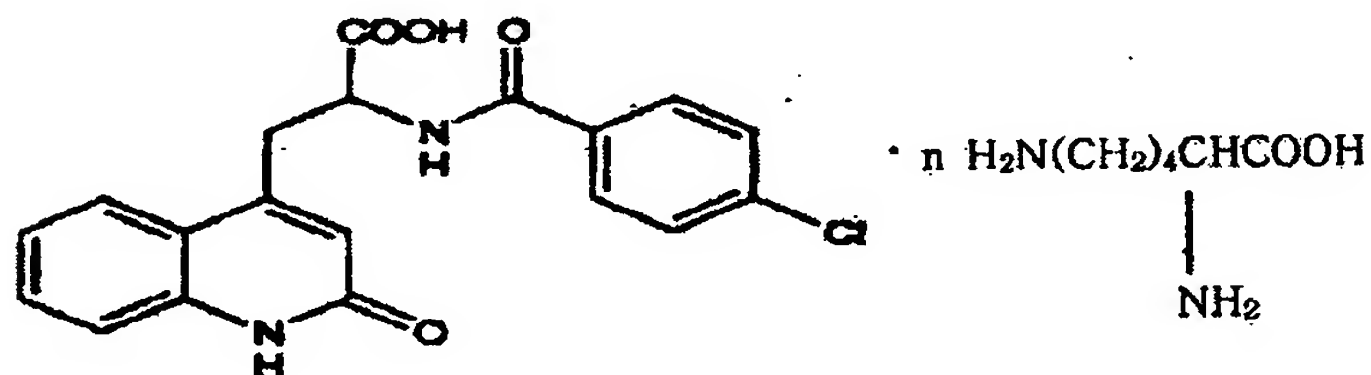
본 발명의 신규 레바미피드 리지네이트 및 레바미피드 아르기니네이트는 원물질 레바미피드에 비해 반응에 의한 모핵의 변화가 없으면서도 용해도 및 용출률을 월등히 향상시킨 효과가 있다.

(57) 청구의 범위

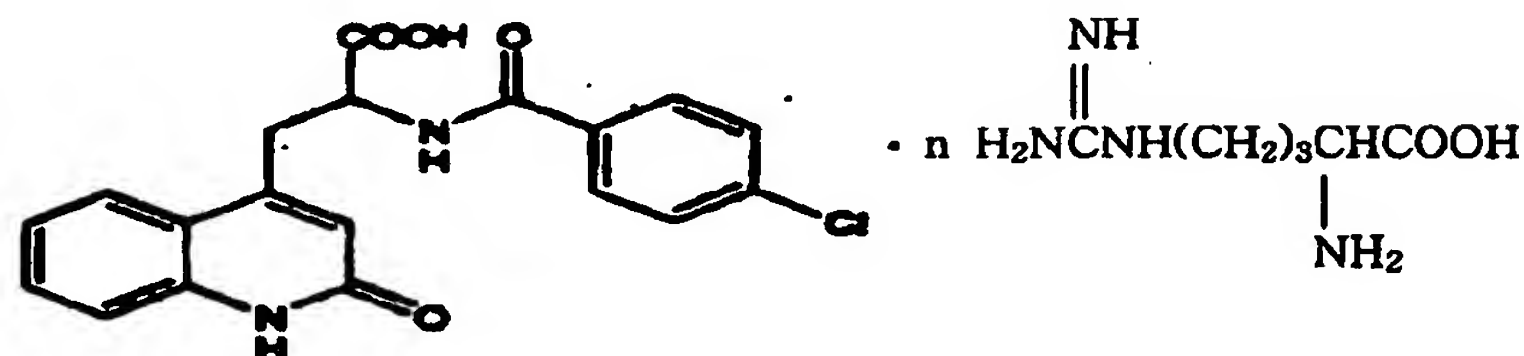
청구항 1.

하기 화학식 1, 2로 표시되는 레바미피드 리지네이트아미노산염 및 레바미피드 아르기니네이트아미노산염.

화학식 1



화학식 2



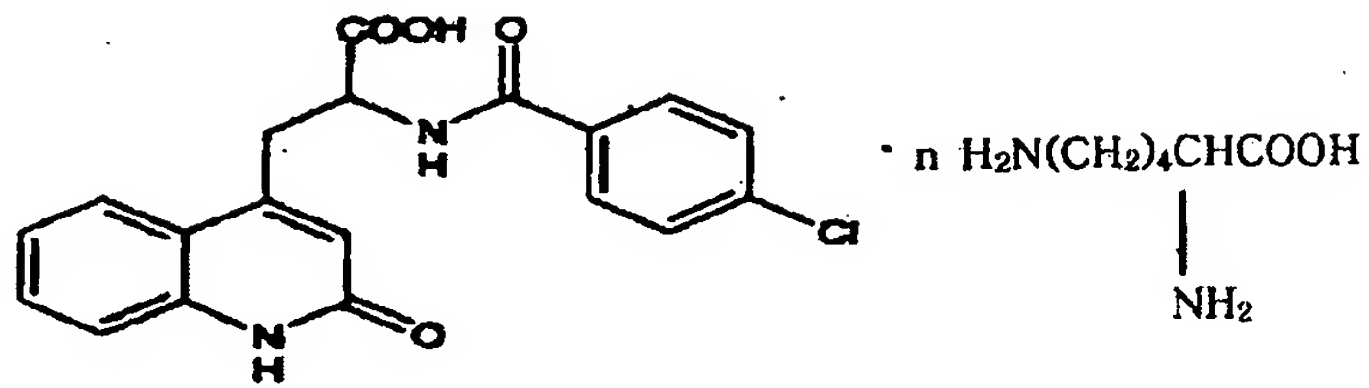
상기식에서 n은 1 내지 5의 정수이다.

청구항 2.

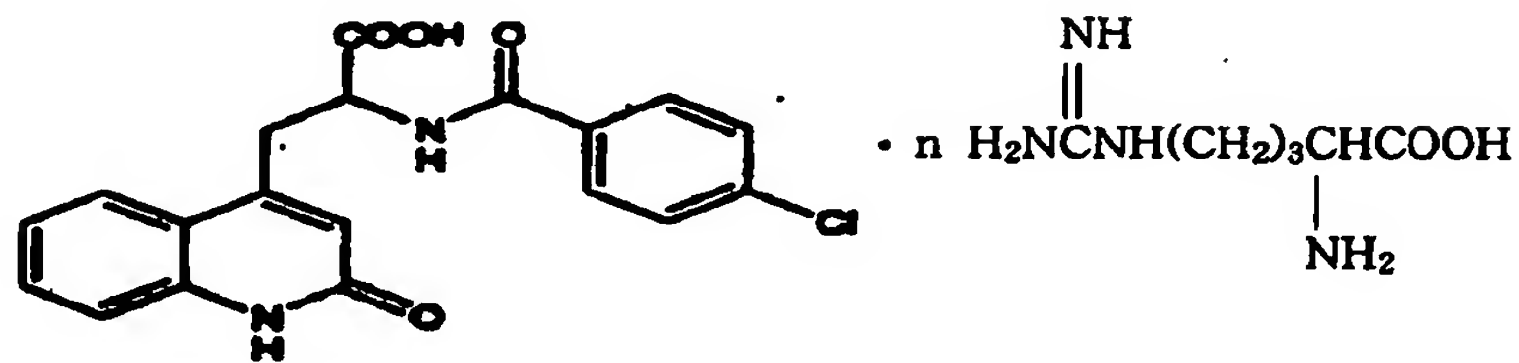
레바미피드를 L-리진 및 L-아르기닌과 당량비율 1 : 1 ~ 1 : 5 의 비율로 반응시키서 다음 구조식의 신규 레

바피피드 리지네이트 및 레바미피드 아르기니네이트를 제조하는 방법

화학식 1



화학식 2

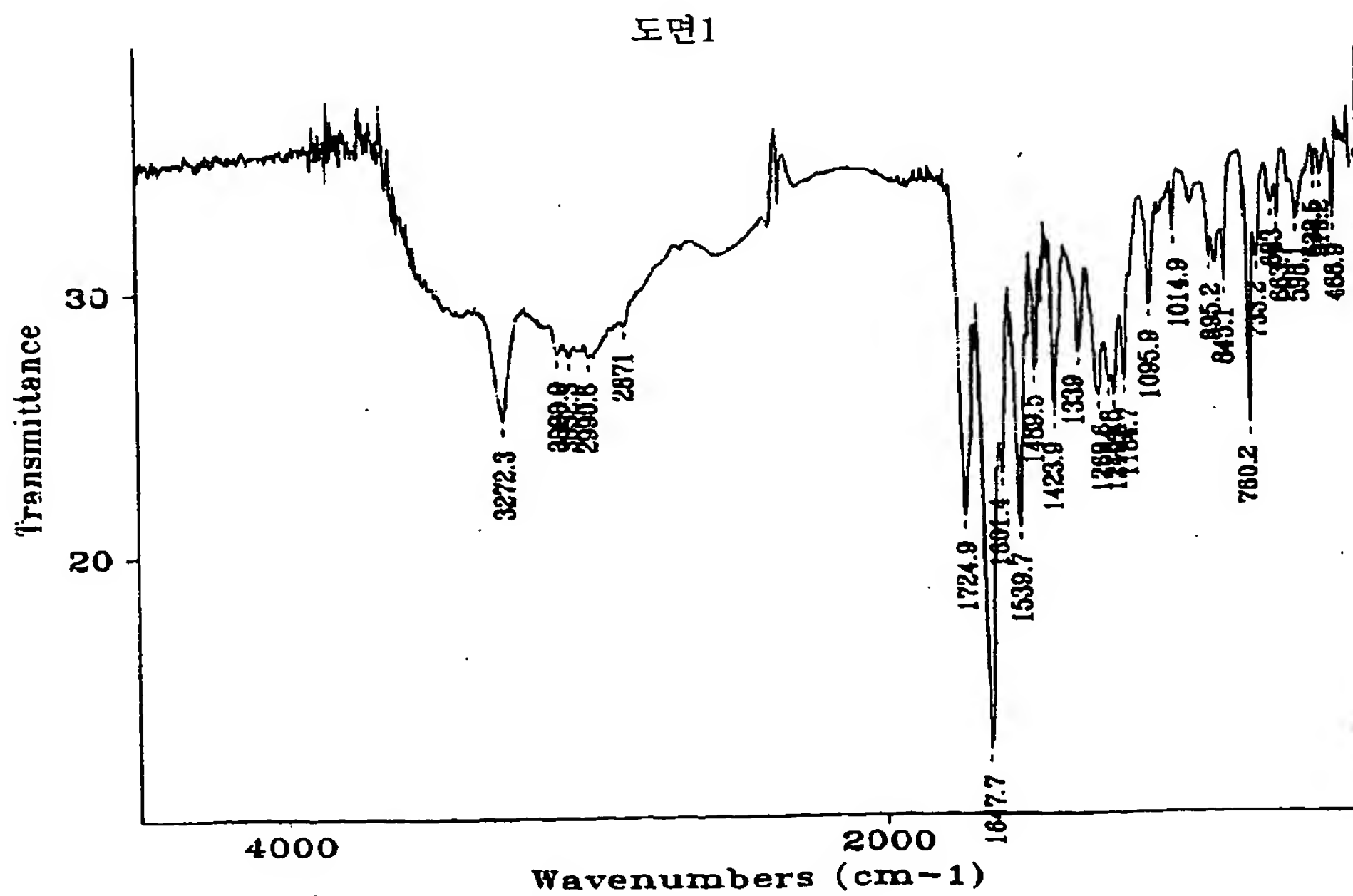


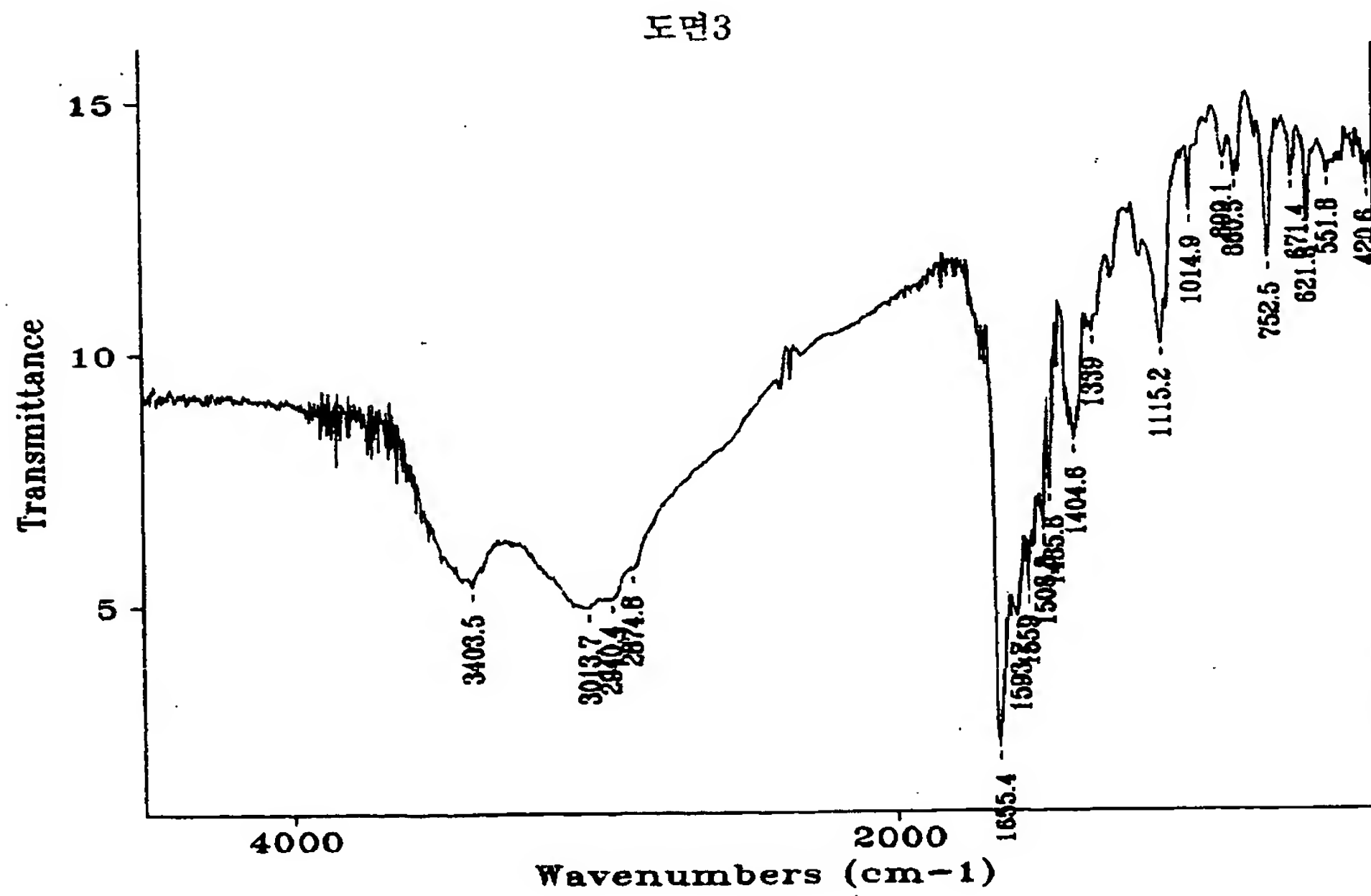
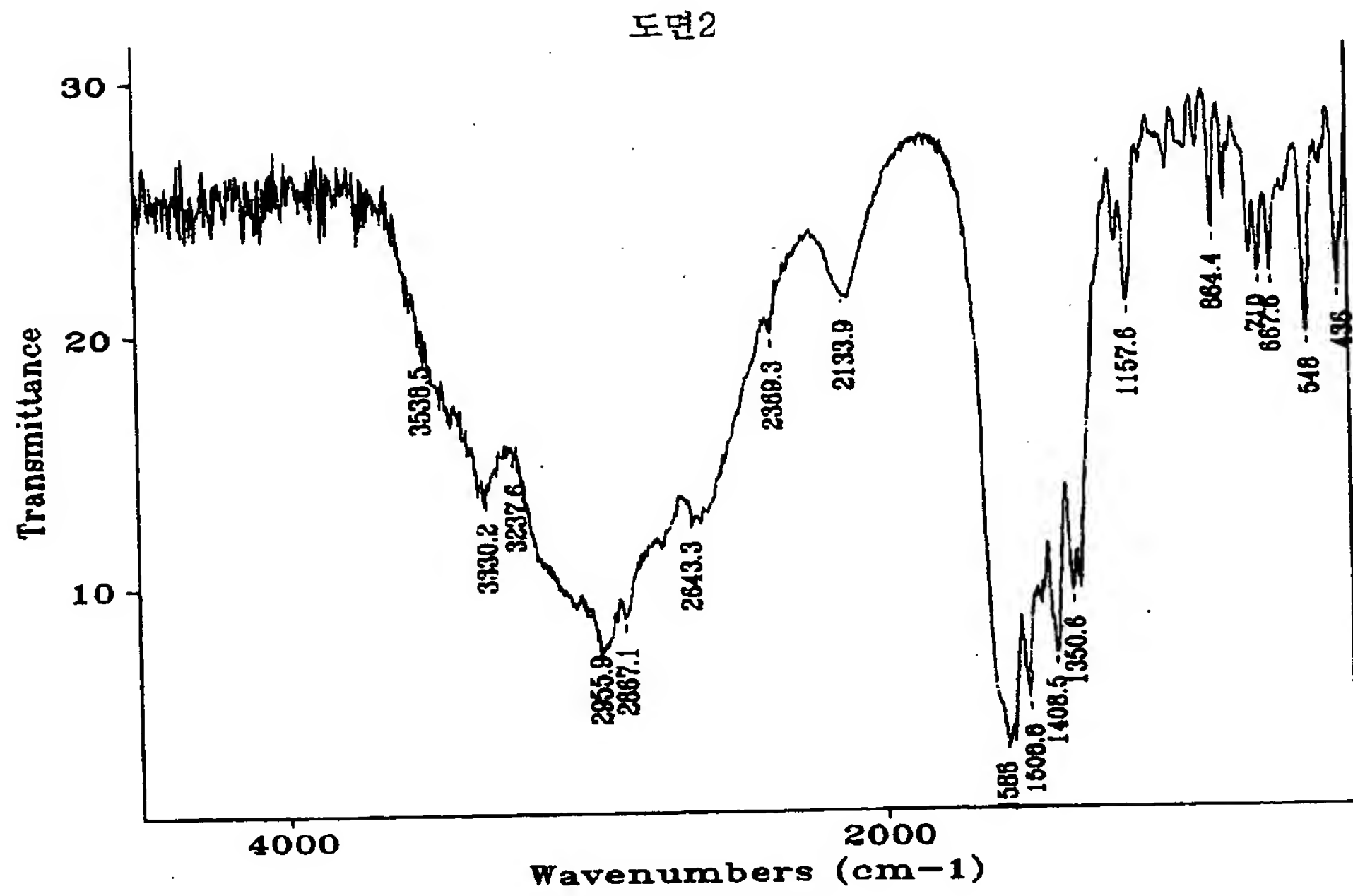
상기식에서 n은 1 내지 5의 정수이다.

청구항 3.

레바미피드 리지네이트 및 레바미피드 아르기니네이트를 유효성분으로 함유하는 약제학적 제제.

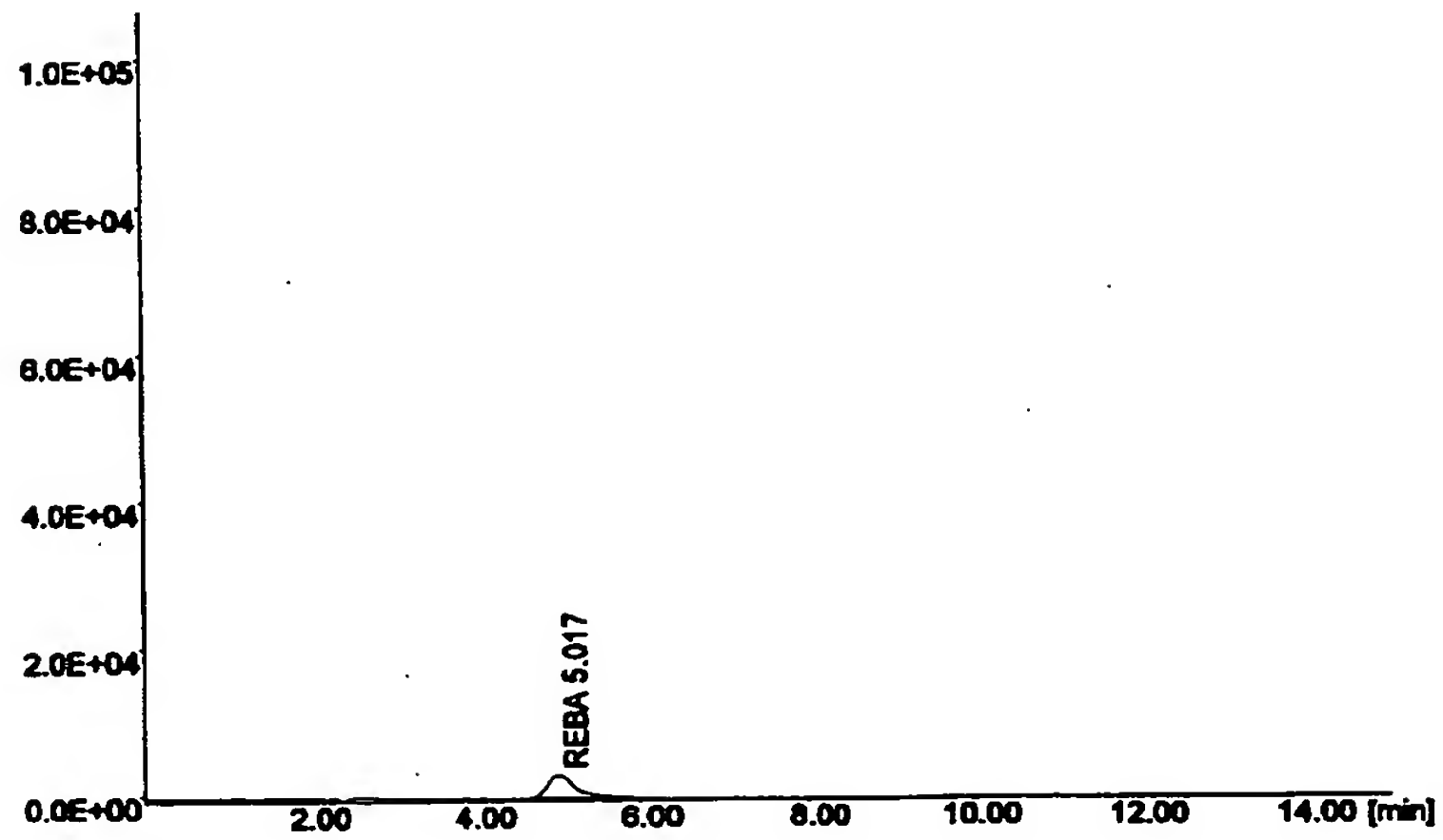
도면





도면4

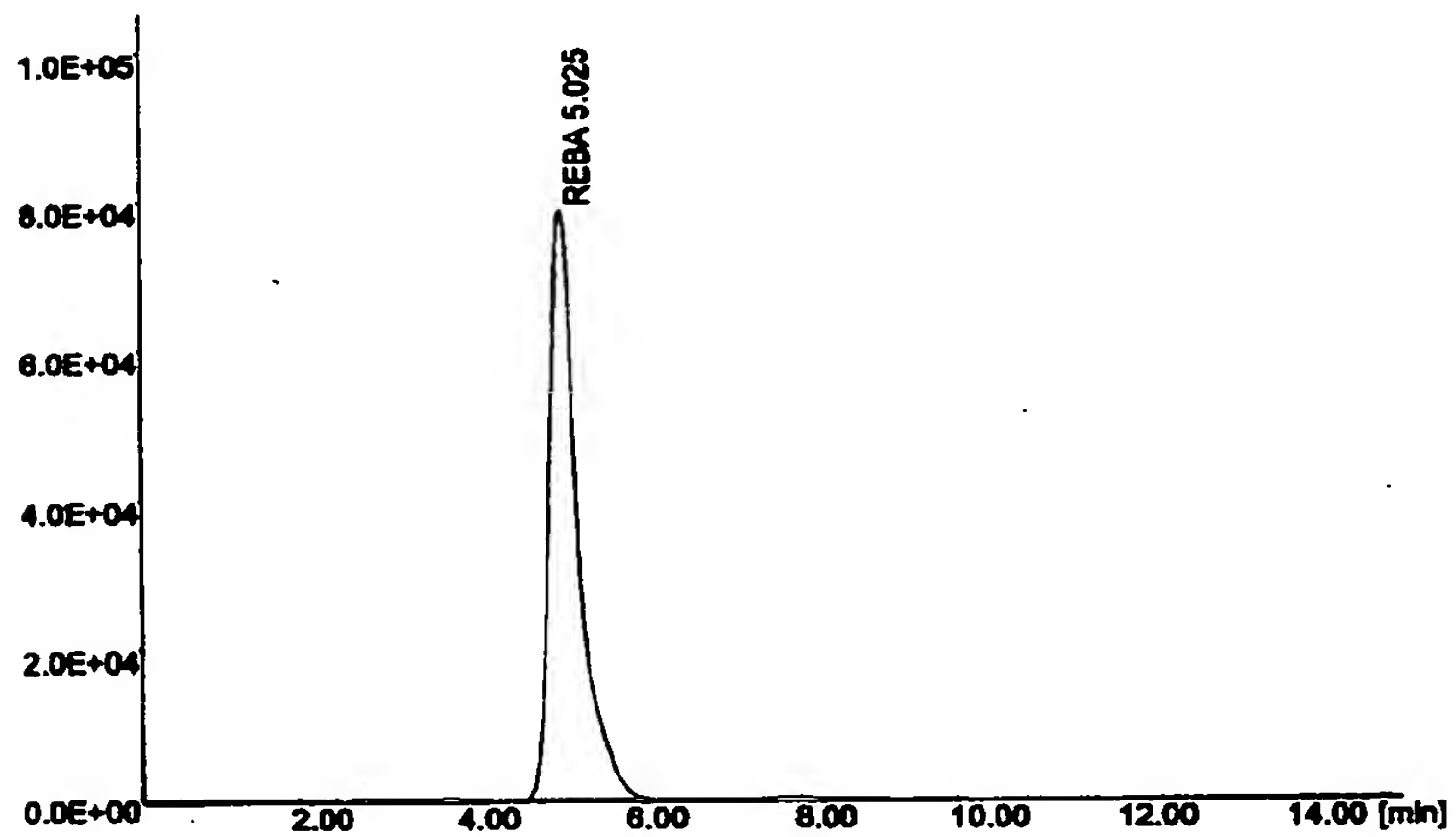
Rebamipide



File name : REBA0506005.CH1

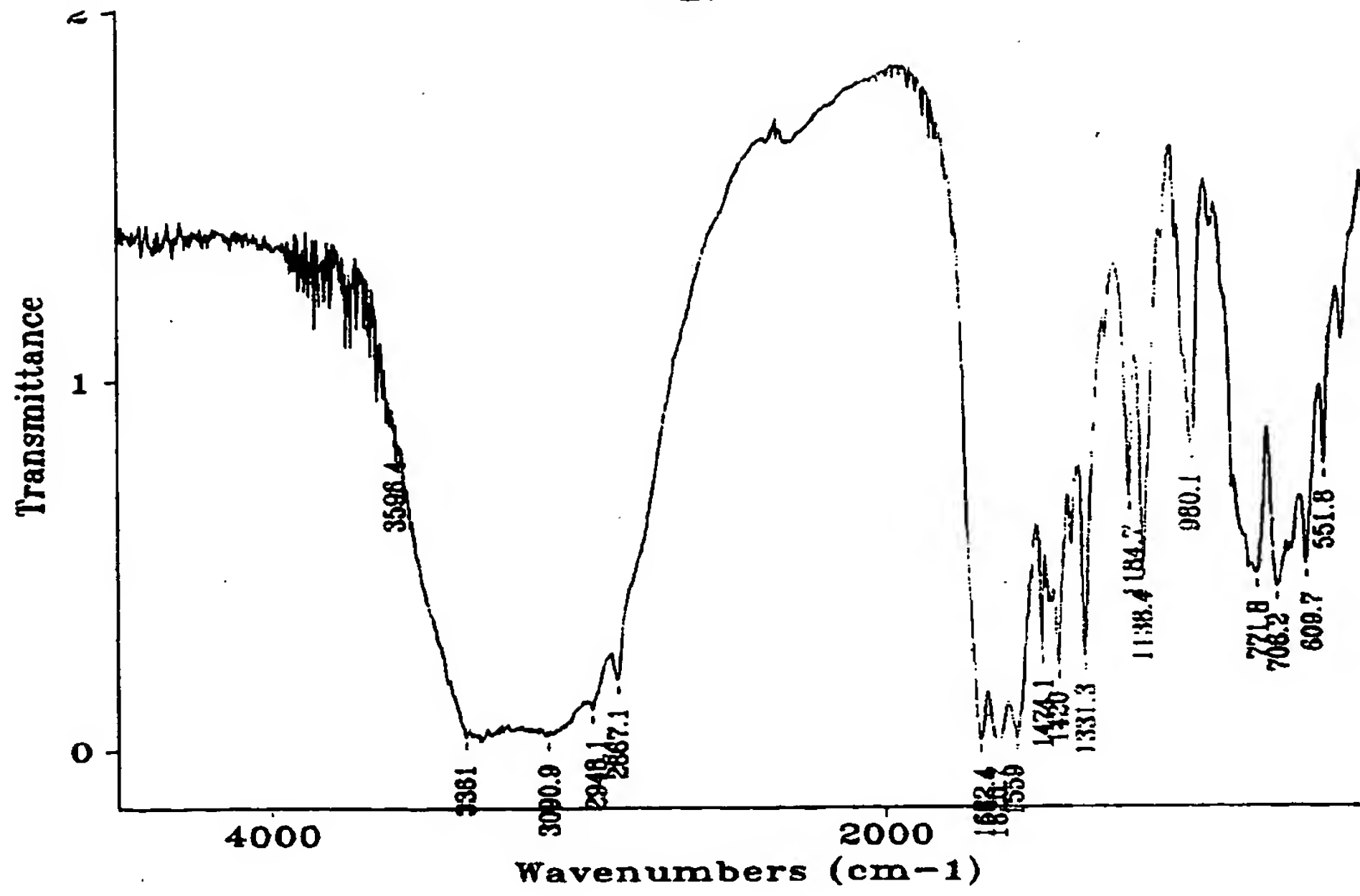
도면5

Rebamipide

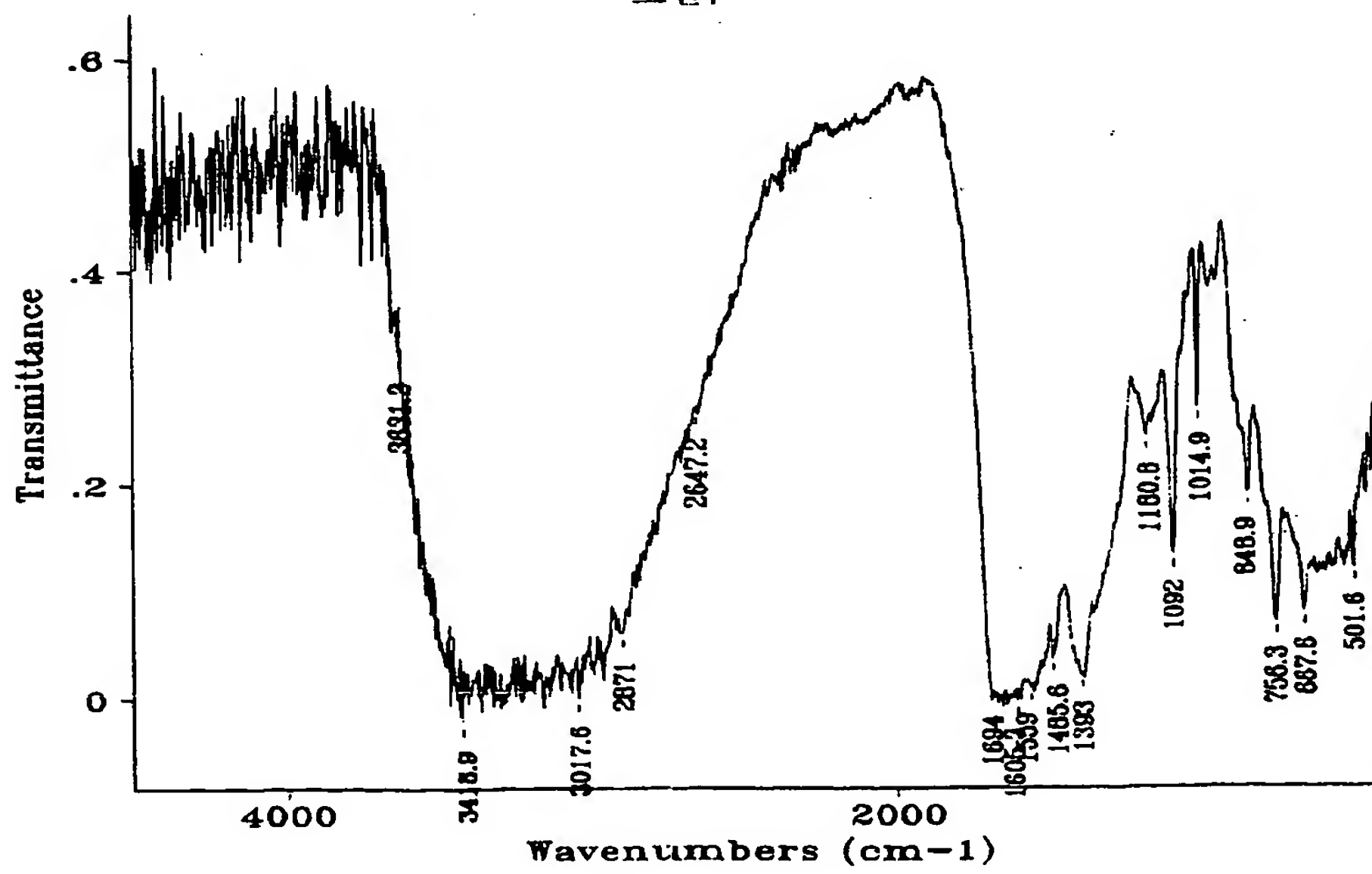


File name : REBA0506006.CH1

도면6

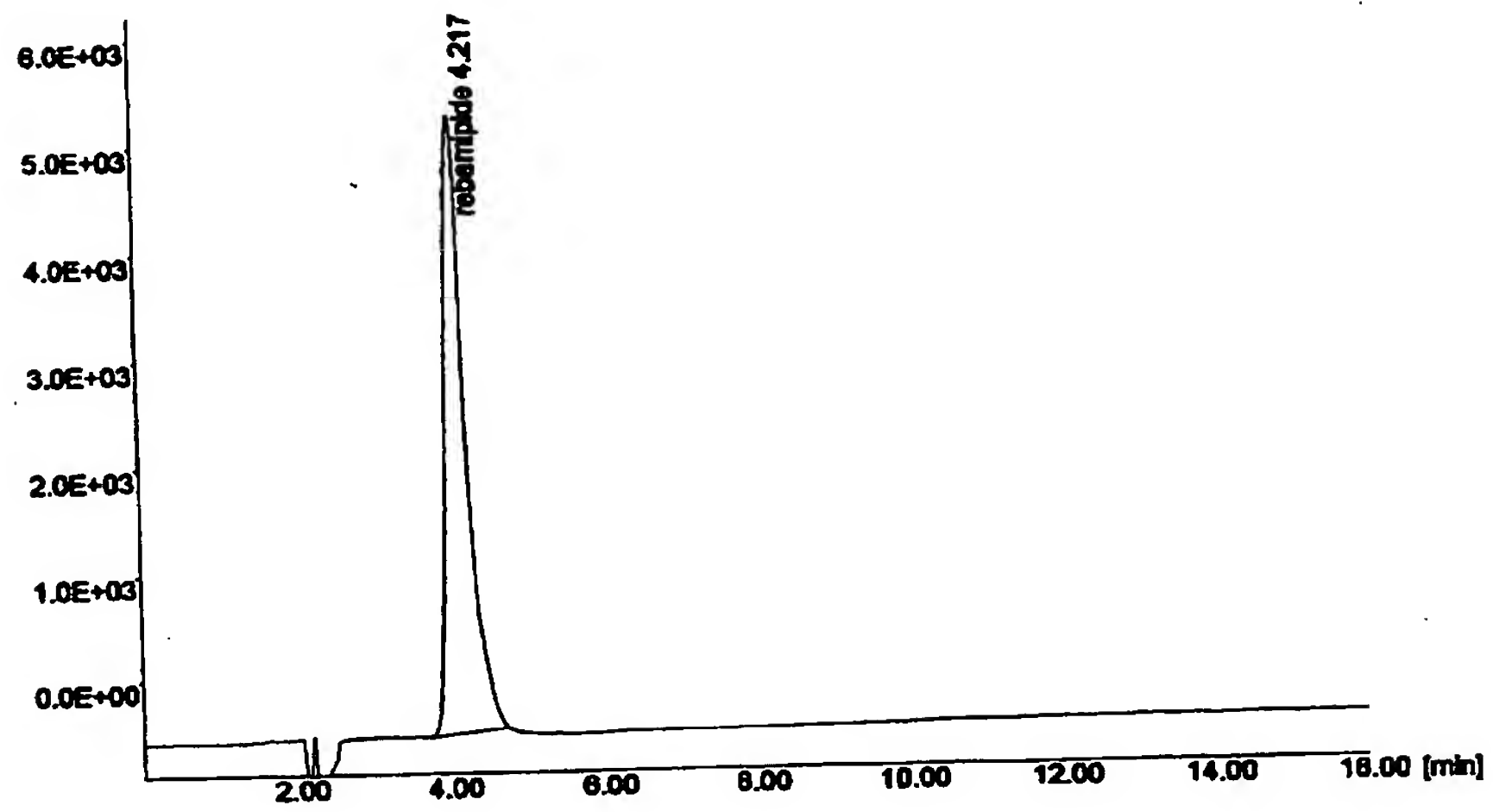


도면7



도면8

Rebamipide-Arginate



File name : REBAARG002.CH1